

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 23

Contribution à l'étude
des
CELLULES de KULTSCHITZKY

*(Travail du Laboratoire d'Histologie
de la Faculté de Médecine de Montpellier)*

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le mardi 27 février 1934

PAR

Alfred-Elie JOURDAN

EX-MONITEUR D'HISTOLOGIE

Né à Rogues (Gard) le 25 novembre 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs
de la thèse }

MM. TURCHINI, professeur, *président*.
EUZIERE, professeur.
SOUBEIRAN, agrégé.
GRANEL (F.), agrégé.

} Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA PRESSE
1, Rue Jardin-Martel
1934

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES CELLULES DE KULTSCHITZKY

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

N° 23

Contribution à l'étude

des

CELLULES de KULTSCHITZKY

(Travail du Laboratoire d'Histologie
de la Faculté de Médecine de Montpellier)

THESE

Présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le mardi 27 février 1934

PAR

Alfred-Elie JOURDAN

EX-MONITEUR D'HISTOLOGIE

Né à Rogues (Gard) le 25 novembre 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs
de la thèse

MM. TURCHINI, professeur, *président*.
EUZIERE, professeur.
SOUBEIRAN, agrégé.
GRANEL (F.), agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA PRESSE

1, Rue Jardin-Martel

1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

MM

Anatomie	J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Botanique et histoire naturelle médicale.....	GALAVIELLE
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE, asses
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIREs
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses..	EUZIERE, doyen
Clin. des malad. des enfants et hyg. du 1 ^{er} âge	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL
Matière médicale (Ch. de c.)	CABANNES
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE

Honorariat

Doyen honoraire: M. MAIRET

Professeurs honoraires

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, VALLOIS
FORGUE, ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de cours complémentaires

Anatomie	MM.
Histologie	LAUX
Pathologie expérimentale	GRANEL
Pathologie médicale	PAGES
Pathologie externe	PUECH
Médecine opératoire	AIMES
Accouchements	SOUBEIRAN ag. libre.
Clinique phthisiologique	COLL DE CARRERA
Clinique propédeutique médicale	GAUSSEL, prof.
Clinique des maladies contagieuses	BOULET
Stomatologie	JANBON
	D ^r WATON

Agrégés en exercice

	MM.	AIMES
	Chirurgie....	MOURGUE-MOLINES
MM. BOULET		GUIBAL
PUECH		ROUX
Médecine	Anatomie....	LAUX
JANBON	Chimie.....	N...
BAUMEL	Obstétrique..	COLL DE CARRERA
VIDAL	Histologie....	GRANEL
	Bactériologie.	CARRERE

Examineurs de la thèse

MM. TURCHINI, prof., président. MM. SOUBEIRAN, agrégé.
EUZIERE, professeur. GRANEL (F.), agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A. J.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TURCHINI

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MONTPELLIER

En respectueuse et sincère reconnaissance.

A. J.

A MES JUGES

MONSIEUR LE DOYEN EUZIERE

OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE SOUBEIRAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE FR. GRANEL

A. J.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE MONTPELLIER ET EN PARTICULIER
A LA MEMOIRE DU REGRETTE DOYEN

LOUIS VIALLETON

A. J.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CELLULES DE KULTSCHITZKY

AVANT-PROPOS

L'étude des cellules de Kultschitzky est un sujet qui présente, surtout du point de vue histophysiologique, un certain intérêt. Jusqu'ici, en effet, l'étude de ces cellules a donné lieu aux interprétations les plus diverses.

Notre travail comprendra un historique, un chapitre de technique, une description morphologique, un rappel histogénétique, une étude histophysiologique où nous apporterons quelques observations personnelles sur les cellules de Kultschitzky, un aperçu enfin des lésions de ces éléments.

Qu'il nous soit permis, avant d'aborder notre travail, d'exprimer notre profonde gratitude à M. le Professeur Jean TURCHINI, qui nous a donné le sujet de cette thèse et qui nous a toujours témoigné de sa constante sollicitude au cours de nos études médicales. C'est grâce à sa bienveillance que nous avons pu nous initier dans son laboratoire à la technique histologique et que nous avons pu mener à bien la présente étude.

Nous ne voulons pas terminer notre avant-propos sans lier également à notre reconnaissance les noms de certains de nos maîtres: M. le Doyen EUZIERE, auprès duquel nous avons toujours trouvé l'accueil le plus bienveillant, et M. le Professeur SOUBEIRAN, qui nous a initié, comme interne en sa clinique, à la difficulté du diagnostic et de la technique chirurgicale.

HISTORIQUE

Depuis 1891, date où les cellules de Kultschitzky ont été signalées pour la première fois dans l'épithélium intestinal des Ophidiens par NICOLAS, ces éléments, revus par KULTSCHITZKY en 1897, ont acquis en prenant le nom de cet auteur une individualité et une autonomie physiologique propre.

Divers procédés de technique spéciale ont permis de démontrer l'affinité spécifique de ces cellules, affinité mise en évidence surtout par SCHMIDT et CIACCIO qui ont constaté que les sels de chrome se fixent d'une façon particulière sur ces éléments qui, depuis lors, ont été également appelés par ces auteurs *cellules chromaffines*. Ce fait a conduit CIACCIO à les rapprocher des cellules qui constituent la médullaire de la surrénale

Masson, à son tour, a démontré que les grains secrétés par les cellules chromaffines réduisent et fixent l'oxyde d'argent ammoniacal en vertu d'une affinité toute spéciale. A cause de cette affinité spécifique, Masson a donné à ces éléments le nom de *cellules argentaffines*.

L'affinité toute spéciale des cellules de Kultschitzky permet de leur donner aussi le nom de *cellules chromo-argentaffines*, terme par lequel CORDIER les désigne.

Si tous les auteurs se sont mis d'accord sur les méthodes électives de coloration et sur l'affinité particulière des gra-

nulations de ces cellules, beaucoup plus difficiles ont été interprétation de la nature exacte de ces éléments et ensuite leur signification fonctionnelle.

L'interprétation de la fonction des cellules argentaffines a été recherchée, comme c'était logique, dans les données embryologiques. C'est ainsi que VILLEMEN et PARAT, s'appuyant sur l'histogenèse, considèrent la cellule de Kultschitzky comme de nature sécrétoire, c'est-à-dire comme un élément qui pour eux produirait la *Sécrétine*.

Ces auteurs étayent leur opinion sur le fait que la cellule intestinale se clivant, la moitié basale seule donnerait naissance aux granulations argentaffines.

Mais ce qui est exact pour l'intestin humain ne l'est plus quand on interroge la série des Mammifères, les Oiseaux et même les embryons de Sélaciens.

Chez l'embryon de Cobaye la cellule intestinale se charge en entier de grains chromaffines qui occupent toute sa hauteur, cette disposition se maintient chez l'animal adulte où les grains chromaffines occupent non seulement toute la cellule, mais encore atteignent la lumière intestinale.

PARAT veut établir la nature sécrétoire des cellules de Kultschitzky en se basant sur la date d'apparition de ces cellules, date qui correspondrait chez le fœtus humain au 4^e et 5^e mois de la vie intra-utérine.

A cette époque, l'épithélium intestinal présente une activité digestive qui s'exerce aux dépens d'un embryotrophe intestinal, le pancréas est déjà fonctionnel et, toujours d'après PARAT, dès cette époque on peut déceler la présence de sécrétine dans le duodénum; c'est à ce moment-là qu'apparaîtraient les cellules argentaffines.

Chez les animaux sans embryotrophe, les cellules chromo-argentaffines ne se développeraient que bien plus tardivement.

CORDIER ne partage pas l'hypothèse de PARAT. En effet, dans une note présentée par POL GÉRARD à la Société belge de Biologie insérée dans le numéro des C. R. de la Soc. de biol. du 30 mai 1925 CORDIER affirme avoir trouvé des cellules chromo-argentaffines en grand nombre chez les embryons de Cobaye dont les dimensions étaient de 7 à 10 centimètres et dont l'intestin et le pancréas, à cette époque trop peu différenciés, n'avaient pas pu fonctionner. C'est à ce stade peu avancé de différenciation histologique et de développement fonctionnel que, d'après CORDIER, on voit se former et apparaître les cellules chromo-argentaffines.

D'après PARAT, son hypothèse serait confirmée par le fait que les cellules chromo-argentaffines diminueraient de nombre en allant du duodénum vers l'iléon et le gros intestin. D'après cet auteur on trouverait, en effet, de dix à vingt éléments par villosité duodénale ou jujénale et quelques-uns à peine dans la partie supérieure de l'iléon. Leur nombre diminuerait encore plus dans la région iléo-cæcale et dans celle du côlon ascendant.

Mais d'après les physiologistes la sécrétine ne s'obtiendrait que par macération de la muqueuse duodéno-jéjunale et ne pourrait être extraite en aucune façon de l'iléon inférieur et du côlon. En définitive, les parties les plus rapprochées du duodénum seraient celles où la production de sécrétine s'avèrerait la plus active.

Ces données physiologiques semblent venir confirmer l'opinion de PARAT; mais CORDIER dans une étude approfondie portant sur l'intestin du Chien par des coupes transversales pratiquées à diverses hauteurs du tractus intestinal conclut au contraire que le nombre des cellules chromo-argentaffines va en augmentant du duodénum au gros intestin. La première portion examinée renfermait 231 cellules argentaffines et le gros intestin en contenait 265.

D'après CORDIER cette numération démontre l'égale répartition des cellules argentaffines.

Cette conclusion est importante, car de ce fait découlerait la certitude que les cellules chromo-argentaffines ne joueraient aucun rôle dans l'élaboration de la *Sécrétine*.

Un autre point qui pour CORDIER montrerait que les cellules de Kultschitzky ne peuvent pas être des cellules sécrétoires c'est que les granulations argentaffines résistent à l'action des acides, et ce n'est qu'au bout de une ou deux heures de séjour dans ce milieu dont la température est à quarante degrés, que dans des fragments d'intestin de Pore et de Chat, plongés dans l'acide chlorhydrique au 1/100^e, les cellules argentaffines commencent à souffrir de ce traitement.

L'alcool absolu dissoudrait les grains argentaffines. Or la *Sécrétine* s'extraît par macération acide de la muqueuse. Elle est précipitée par l'alcool absolu; ce qui prouverait pour CORDIER, que les granulations de Kultschitzky ne peuvent représenter ni la *Sécrétine* ni même la pro-sécrétine.

Toujours d'après le même auteur, il faudrait considérer la nature sécrétinogène des cellules chromaffines comme une pure hypothèse.

Cependant, la plupart des auteurs affirment la nature épithéliale hypoblastique des cellules de Kultschitzky, et le plus grand nombre des histologistes les considèrent comme des cellules intestinales superficielles.

CIACCIO pense que ces cellules exocrines déversent dans la lumière de l'intestin une substance adrénalinique.

Pour CORDIER ces cellules ont des propriétés réductrices.

PARAT et VILLEMEN estiment que ces cellules ont un rôle endocrinien et qu'elles sécrètent dans le milieu intérieur la *Sécrétine* qui aux yeux de MASSON serait une substance spé-

ciale captée et conduite par les nerfs. D'ailleurs, ce phénomène est déjà connu et cet auteur le désigne sous le nom de Neurocrinie.

KOLSCHITZKY et BLOCH ne verraient dans ces cellules que de simples leucocytes ou des éléments conjonctifs banaux.

Ces diverses hypothèses inscrivent à leur actif des arguments de valeur. Des biologistes eux-mêmes qui admettent un rôle endocrinien aux cellules argentaffines, n'arrivent cependant pas à démontrer d'une façon péremptoire leurs propriétés.

MASSEX, afin de pénétrer dans l'intimité de ces éléments les a examinés en particulier sur des intestins pathologiques. Ces études ont porté sur des appendices en état d'inflammation chronique ou en voie d'oblitération. Cet auteur a nettement vu que les cellules argentaffinées dans ce cas peuvent se détacher sous forme de bourgeons issus des glandes de Lieberkühn, émigrer dans la profondeur et venir prendre contact avec les nerfs de la sous-muqueuse.

Cela permettrait de démontrer qu'on peut supposer entre les éléments nerveux d'une part et les cellules argentaffines d'autre part, l'existence d'un rapport physiologique ou tout au moins celle d'une affinité chimio-tactique bien démontrée par ce neuro-tropisme. Partant de ce fait MASSEX incline à penser que les éléments nerveux du tractus intestinal et les cellules chromo-argentaffines sont reliés par des rapports génétiques.

BOUIN dans son traité classique se demande si les cellules de Kultschitzky ne proviendraient pas d'ébauches ganglionnaires sympathiques intestinales dont certains éléments arriveraient à l'épithélium et ne manifesteraient que tardivement leur activité glandulaire.

Somme toute, pour BOUIN, qui émet l'hypothèse déjà en-

visagée par MASSON, il faudrait attribuer à l'ensemble des cellules chromo-argentaffines, la valeur d'une sorte de para-ganglion disséminé dans toute l'étendue du tractus digestif.

MATERIEL ET TECHNIQUES

Nous avons entrepris l'étude des cellules de Kultschitzky au niveau du duodénum de Cobayes adultes et d'embryons de Cobayes de sept centimètres de longueur.

A) De minces fragments de duodénum furent prélevés et aussitôt fixés.

1° Au liquide de Bouin et au formol à 10 %, inclus en paraffine et débités en coupe mince.

Nous avons pratiqué les trichromes usuels:

Hemalun-Eosine-orange;

Prenant;

Mallory.

2° Au liquide de Regaud. Post-chromisation 10 jours dans le bi-chromate de potasse à 3 % et inclusion en paraffine.

Sur coupes de 3 μ furent pratiquées les colorations électives à l'hématoxyline de Regaud.

3° Au liquide de Cajal et de Da Fano, suivi d'imprégnation au nitrate d'argent à 1,5 % selon la technique employée pour la mise en évidence de l'appareil de Golgi.

B) De minces fragments de duodénum fraîchement prélevés furent traités suivant diverses modalités techniques employées pour l'étude histo-chimique des enclaves granuleuses des cellules de Kultschitzky.

1° Réactions des Polyphénols.

Réaction chromaffine et iodaffine.

A) Après trois jours de fixation au liquide Regaud et inclusion à la paraffine les coupes furent montées sans aucune coloration.

B) Après une fixation de trois jours au formol iodate (Lison 1931).

Formol	10 cc
Iodate de K	1 gr.
Eau distillée	100 cc

et inclusion à la paraffine les coupes furent montées sans coloration. Ces deux modalités techniques permettent de colorer en brun (technique A) et en rouge foncé (technique B) les granulations argentaffines.

2° Réaction argentaffine:

a) Après fixation au liquide de Bouin et inclusion à la paraffine les coupes furent traitées par les modalités techniques indiquées par Masson.

48 heures dans le liquide de Fontana.

Lavage rapide à l'eau distillée.

Viro-réaction et coloration à l'Hémalum-Erythrosine.

b) Après fixation au formol, acétate de plomb. Même technique qu'ici-dessus les granulations argentaffines sont: noir foncé

3° Azo-Réaction.

Après fixation dans le liquide suivant

Acide acétique	5 cm ³
Acétate de plomb. . .	5 grs
Formol à 40 %	10 cc.
Eau	100 cc

et inclusion à la paraffine les coupes furent traitées selon les modalités indiquées par Lison.

Le sel de diazonium employé étant le diazo de la dianizidine.

Préparation du réactif:

Diazotation. — Dianizidine en solution dans l'eau: + HCl à 36° B refroidi à + 4.

Ajouter progressivement et en agitant $\text{NO}^2\text{-Na}$ à 5 % refroidi à 4°, maintenir le mélange vingt ou trente minutes à la glacière.

Au bout de ce temps, la diazotation est faite. Le mélange ne se conserve que 24 à 48 heures à la glacière.

Réaction de coapulation. — La solution diazotée froide est alcalinisée par une solution concentrée et froide à 4° de $\text{CO}^3 \text{Na}^2$.

Il se dégage CO^2 et la solution jaunit légèrement lorsque l'alcalinité voulue est atteinte. Cette solution ne se conserve qu'un quart d'heure à froid.

Plonger les coupes 30 secondes dans le réactif, rincer sérieusement, déshydrater et monter; les grains sont colorés en jaune verdâtre.

DESCRIPTION MORPHOLOGIQUE

GÉNÉRALITÉS

C'est, nous l'avons vu, KULTSCHITZKY qui a décrit dans la muqueuse intestinale du Chien des éléments spéciaux qui se distinguent des cellules fondamentales par leur contenu fait de grains caractéristiques répartis surtout dans la portion basale de la cellule.

ZIMMERMANN, de son côté, a noté dans le fond des glandes de Lieberkühn des cellules claires en forme de corne d'abondance sans membrane superficielle dont la partie inférieure est renflée.

Ces cellules apparaissent aussi bien dans l'épithélium de revêtement que dans l'épithélium glandulaire des cryptes.

Toutefois les plus nombreuses se trouvent dans les cryptes des glandes de Lieberkühn du duodénum.

FORMES ET RAPPORTS. — La forme de ces éléments cellulaires est variable; les uns sont ronds ou de forme ovalaire et paraissent intercalés entre les cellules voisines; d'autres sont comme les précédents mais possèdent cependant un prolongement en forme de virgule orienté vers la lumière de la glande sans toutefois l'atteindre (Fig. 1).

Dans le fond des glandes de Lieberkühn les cellules basigranuleuses sont de forme conique et prennent contact par une large base.

La portion distale de la cellule est rétrécie, ce qui lui donne cette forme en corne d'abondance dont nous parlions plus haut. La partie effilée de la corne devient parfois si étroite qu'il est difficile de déterminer si elle atteint ou non la lumière intestinale.

Pour CIACCIO il existerait deux formes de cellules: les unes, qui n'atteignent pas la lumière intestinale et qui, par conséquent, sont intercalées entre des cellules fondamentales; les autres, qui atteignent le bord de l'épithélium.

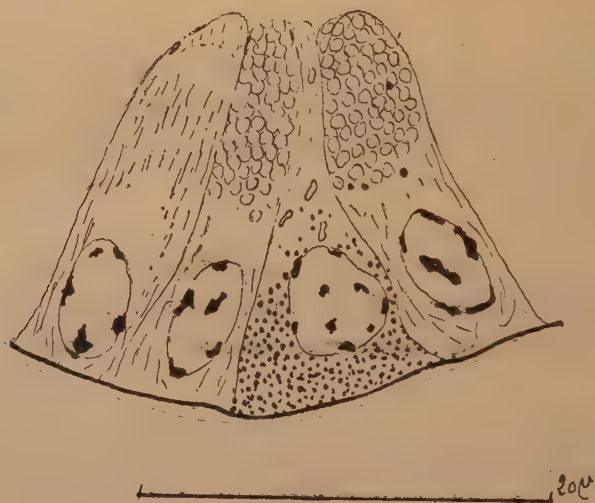


FIG. 1. — 1/3 inférieur d'une glande de Lieberkühn du duodénum de Cobaye. — Cellule chromoargentaffine ou basigranuleuse incluse entre deux cellules de Paneth.

Quelquefois, au contraire, l'extrémité de certaines cellules émerge hors de l'épithélium tandis que le reste de leur corps cellulaire reste inséré entre les éléments voisins. Parfois on a nettement l'impression que certains éléments au lieu d'écarter les cellules fondamentales pour se frayer un passage sont au contraire refoulés énergiquement par elles.

Ce point est d'ailleurs très intéressant à retenir car il milite en faveur de l'opinion qui veut que les cellules basigranuleuses soient douées d'un pouvoir de locomotion pour en faire des éléments migrants, soit du tissu conjonctif au sein de l'épithélium, soit au contraire de l'épithélium au sein du tissu conjonctif.

De ces considérations sur la forme et les rapports des cellules de Kultschitzky, il résulte que cette forme conique est due à la fois à la pression qu'exercent les éléments voisins sur la cellule basigranuleuse et à la tension intra-cellulaire due à l'accumulation des grains sécrétoires au sujet desquels nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir ultérieurement.

Ces particularités morphologiques pour les uns s'expliquent si l'on admet l'immigration de la cellule du conjonctif dans l'épithélium comme KULL le voudrait ou bien si l'on adopte l'hypothèse de MASSON qui explique le fait en invoquant non plus l'immigration mais au contraire l'émigration de l'élément basigranuleux de l'épithélium vers le conjonctif sous-jacent.

NOYAU, CHONDRIOME, APPAREIL DE GOLGI

Après avoir décrit l'aspect de la cellule de Kultschitzky et ses rapports avec les éléments fondamentaux de l'intestin, nous allons maintenant aborder la description de son noyau et des principaux constituants cytoplasmiques, le chondriome d'abord, l'appareil réticulaire interne de Golgi ensuite.

NOYAU. — Le noyau des cellules de Kultschitzky diffère de celui des autres éléments de l'intestin.

En effet, tandis que dans ces dernières, il est de forme allongée, son grand axe coïncidant avec celui de la cellule, ici, au contraire, il est de forme arrondie, peu riche en une chromatine, à condensation périphérique.

Il constitue une masse arrondie et claire, les nucléoles font le plus souvent défaut, alors qu'il est constant de les rencontrer dans les cellules fondamentales.

Sans doute, ces considérations correspondent au plus grand nombre de cas, mais il faut ajouter que le noyau des cellules de Kultschitzky n'est pas dans sa forme d'une constance absolue. En effet, il peut être quelquefois ellipsoïde et dans ce cas ressembler au noyau des cellules à plateau strié.

D'autre part, nous en avons rencontré qui constituaient une masse sombre et à contour irrégulier tandis que dans

le cas général il est clair et à contour nettement défini. Il est toujours plus rapproché de la base de la cellule que de son prolongement effilé.

CHONDRIOME. — C'est à CORDIER que nous devons la première description du chondriome dans les cellules basi-granuleuses.

Comparativement à celui des cellules fondamentales le chondriome des cellules de Kultschitzky est constitué par de très rares mitochondries qui n'ont aucun rapport ni avec les autres granulations spécifiques de la cellule ni avec l'appareil de Golgi.

CLARA confirme les vues de CORDIER et admet lui aussi que le chondriome des cellules basi-granuleuses est constitué par de très petites mitochondries. En résumé en l'état actuel de nos connaissances il semble que le chondriome des cellules de Kultschitzky n'est constitué que par quelques mitochondries et par quelques chondriomites.

APPAREIL DE GOLGI. — C'est CORTI qui le premier au niveau des cellules fondamentales de l'épithélium intestinal en a donné une description exacte et complète. L'appareil réticulaire interne de Golgi doit être considéré comme possédant dans la cellule une individualité propre et sans aucun rapport direct ni avec le chondriome ni avec le noyau. Dans l'ensemble des autres éléments il a un siège déterminé; il se trouve toujours dans la zone douée d'un pouvoir fonctionnel plus spécifique et plus intense.

Cet appareil est constitué par des vacuoles dont la forme est à peu près constante et dont les contours sont réguliers, nets et précis. Ces vacuoles semblent creusées directement en plein cytoplasme; leur contenu est hyalin.

C'est CORDIER qui le premier a décrit dans les cellules argentaffines un appareil de Golgi qui se présente sous forme

de vacuoles allongées ou sphériques toujours situées au-dessus du noyau.

Quelquefois cet appareil réticulaire est bien développé comme dans les cellules fondamentales mais le plus souvent il est un peu rudimentaire et constitué par des vacuoles moins nombreuses et plus petites. Ces derniers faits signalés par CORDIER ont incité CLARA à étudier lui aussi l'appareil réticulaire interne.

CLARA aussi bien dans les cellules fondamentales des glandes de Lieberkühn que dans les éléments spécifiques des villosités a vu au niveau de leur portion supra-nucléaire des lacunes d'aspect très clair et à contours bien délimités.

Ces cavités lacunaires contiennent une masse hyaline claire sans inclusions figurées.

Dans les cellules basi-granuleuses la forme des lacunes est le plus souvent allongée dans le sens du plus grand axe de la cellule. Les dimensions sont variables; leur nombre peut osciller dans d'étroites limites, chaque élément possédant deux ou trois lacunes au maximum qui sont situées dans la portion supérieure, c'est-à-dire, la zone sus-nucléaire de la cellule.

Enfin les parties du cytoplasme qui séparent les lacunes consécutives sont granuleuses mais leurs grains posséderaient des affinités tinctoriales différentes des granulations fondamentales.

Au niveau des cellules chromaffines du duodénum du Cobaye les techniques de Regaud pour le chondriome et de Cajal-Da Fano pour l'appareil de Golgi nous ont permis de vérifier les observations faites par CORDIER et par CLARA sur un matériel différent.

Le chondriome est normalement peu abondant, sa situation est basale, sous et latéro-nucléaire. Il est constitué par de rares chondriomites flexueux qui paraissent se fragmen-

ter en fines mitochondries mélangées au contenu granuleux fondamental.

L'appareil réticulaire interne semble bien moins important qu'au niveau des cellules voisines, il est formé par un réseau lâche, sus-nucléaire, de filaments argétophiles moniliformes.

L'appareil de Golgi comme dans les cellules des glandes salivaires par exemple (TURCHINI) semble avoir subi une fragmentation due à la présence des enclaves.

Ces constatations nous permettent, avec les auteurs, d'envisager pour la cellule basigranuleuse une polarité sécrétoire nette; la situation basale du chondriome et son effilochage vers le pôle apicale de l'élément, la position apicale de son appareil de Golgi en étant des critères sûrs.

GRAINS CHROMO-ARGENTAFFINES

Nous avons déjà dit que la caractéristique des cellules basi-granuleuses est le fait que leur pôle basal est riche en grains dont la nature et les propriétés expliquent l'intérêt que beaucoup de chercheurs ont porté à l'étude de ces éléments.

C'est l'étude histologique de ces grains que nous allons entreprendre.

Ces grains, petits et nombreux, se trouvent dans la région infra-nucléaire de la cellule; leur taille est uniforme; on aperçoit parfois entre ces grains des espaces incolores qui ressemblent à des vacuoles ou à de fins canalicules, enfin il peut arriver que ces grains occupent toute l'étendue de la cellule sauf une petite zone périphérique vacuolaire.

Fait intéressant, ces grains possèdent une couleur propre. MASSON a d'ailleurs écrit à leur sujet: « Ces granulations sont d'une teinte jaune naturelle très pâle ». Certains auteurs ont constaté entre ces grains des différences de coloration dues probablement au fait qu'il paraît exister des stades différents dans le processus de maturation des grains.

KULL a écrit à son tour que les grains d'abord acidophiles deviennent chromaffines.

CORDIER a étudié les cellules basi-granuleuses *in vivo* sur une préparation extemporanée.

Elles lui ont montré un aspect absolument identique à celui que donnent les préparations post-vitales fixées et colorées. On peut aussi mettre les grains en évidence au moyen du rouge neutre. Cette coloration se limitant strictement aux grains, devient par suite moins élective.

Tous ceux qui se sont occupés de la question n'ont obtenu de résultats positifs qu'avec des mélanges contenant exclusivement du formol et un sel de chrome, le bichromate de potasse par exemple.

Le formol conserve les grains, mais une chromisation ultérieure des grains ne réussit pas après cette fixation. Au contraire, les méthodes employant l'argent ammoniacal réussissent après la fixation au formol seul.

La couleur jaune des grains qui constitue leur chromo-affinité varie dans des limites qui vont du jaune intense ou orange au jaune très clair.

Dans la recherche de l'intensité de la couleur de ces grains il faut donc tenir compte du passage ou non des pièces dans le bichromate de potasse.

HAMPERL a d'ailleurs fixé ce point de technique:

a) Après fixation au bichromate de potasse et coloration à l'hématoxyline éosine les grains sont colorés en jaune orange.

b) Après fixation au formol seul et coloration à l'hématoxyline éosine les grains sont colorés en rouge.

La coloration obtenue avec une substance, l'éosine, qui colore en rouge le cytoplasme est très important car après son application les grains chromaffines déjà colorés naturellement en jaune subissent un effet bathochrome grâce à une surcoloration par les colorants acides.

Ces faits sont très importants à connaître. KULL, en effet, a soutenu l'hypothèse que les grains seraient d'abord acidophiles puis deviendraient chromaffines.

Cette coloration en jaune des grains par les sels de chrome est une des preuves de leur pouvoir réducteur.

ALLO SCHMIDT a découvert un autre moyen de mettre cette propriété en évidence. Il a découvert en effet que ces grains se teignent électivement par les sels de chrome, ils sont donc chromaffines. Il a appliqué aux cellules basi-granuleuses la réaction que Henlé en 1865 avait cru découvrir comme caractéristique des cellules chromaffines de la médullo-surrénale et du sympathique.

Voir le schéma de cette réaction. En mélangeant une solution aqueuse d'adrénaline et de bichromate de potasse BORBERG obtenait un précipité jaune-brun et interprétait le résultat comme une oxydation de l'adrénaline aux dépens du bichromate.

Ces vues ont été confirmées par les travaux de MORIE F. WEYMANN qui considère la production de la chromoréaction comme la première manifestation de la présence d'adrénaline dans une cellule.

SCHMIDT a appliqué cette réaction aux cellules de Kultchitzky et son résultat positif a montré qu'il existe dans les cellules basi-granuleuses des substances réductrices comme l'adrénaline.

Mais cette propriété réductrice peut encore se manifester par d'autres moyens. En effet, Masson avait noté que le permanganate de potasse détermine une coloration brune des tissus et une coloration plus brune encore des grains ce qui d'après UNNA révélerait l'existence d'une substance réductrice. C'était là une affirmation vraie mais qui demeurerait sans confirmation; la preuve en fut faite le jour où l'on démontra que les grains réduisaient une solution d'argent ammoniacale après fixation au liquide de Bouin sans passage dans une solution de bichromate de potasse,

En effet, les grains sont colorés en noir sans que l'on ait fait intervenir aucun autre agent réducteur.

Toutes les autres formations cellulaires demeurent incolores, cette réaction est donc élective.

Sa découverte a été importante pour l'étude des cellules basi-granuleuses, elle se combine très heureusement avec celle de SCHMIDT car en la complétant elle contribue à mettre en évidence ce qui fait tout l'intérêt histo-physiologique et histo-chimique des cellules de Kultschitzky, c'est-à-dire leur chromo-argentaffectivité.

HISTOGENESE

PARAT a entrepris l'histogenèse de la cellule basi-granuleuse. D'après cet auteur c'est vers le quatrième ou le cinquième mois de la vie intra-utérine que les cellules basi-granuleuses apparaissent avec netteté surtout au niveau des villosités du duodénum et du jéjunum.

Elles sont issues des cellules épithéliales ordinaires de l'intestin grâce à un clivage direct et transversal; la cellule fille qui est située dans la partie inférieure se charge de granulations; d'autre part il faut noter que les cellules ainsi formées sont toujours en rapport intime avec un système de capillaires.

Le fait qu'il y a concomitance d'une part entre la situation de ces cellules et l'apparition de la sécrétine dans l'embryon fait penser à la production de sécrétine par ces éléments.

CORDIER étudiant des coupes de duodénum d'embryons humains n'a jamais obtenu de résultats assez positifs pour pouvoir confirmer les dires de PARAT. Dans les premières phases du développement des cellules basi-granuleuses les cellules fondamentales de l'épithélium intestinal sont serrées au point que leurs noyaux respectifs sont situés à des niveaux différents. Par suite, il est difficile de savoir si deux noyaux superposés sont le produit d'une segmentation

directe où s'ils appartiennent, au contraire, à deux cellules voisines, mais indépendantes.

Les premières cellules basi-granuleuses apparaissent chez l'homme aux environs du troisième mois et aux différents étages de l'intestin, cependant à cette époque le pancréas est encore rudimentaire et peu développé. Enfin, à ce moment, les cellules de Paneth font totalement défaut.

Chez d'autres animaux, les cellules fondamentales sont plus grandes que chez l'homme, et malgré ce, les noyaux ne sont pas superposés.

KULL a admis dans ses études sur des embryons de Poulet, une origine des cellules basi-granuleuses tout-à fait différente. Selon lui, les cellules basi-granuleuses naîtraient et se différencieraient au sein du tissu conjonctif sous-épithélial du chorion et émigreraient secondairement dans l'épithélium intestinal.

CLARA a accueilli avec beaucoup de scepticisme les observations de KULL car ce dernier se borne à décrire uniquement des cellules qui sont déjà en plein épithélium intestinal.

CLARA reproche à KULL de ne pouvoir démontrer par quel processus d'immigration les cellules du tissu conjonctif passeraient dans l'épithélium.

CORDIER, lui aussi, argumente contre la thèse de Küll. D'après lui ce que KULL a interprété comme étant des cellules basi-granuleuses n'est pas autre chose que des leucocytes éosinophiles émigrés dans l'épithélium. CORDIER a examiné une série d'embryons de Poulet sans pouvoir confirmer les dires de KULL.

De même, d'après cet auteur, chez le Poulet on est en droit de nier la naissance des cellules basi-granuleuses par divisions directes des cellules intestinales.

CLARA s'est occupé à nouveau de la question et écrit pouvoir affirmer hautement que les cellules basi-granuleuses décrites par KULL dans le tissu conjonctif sous-épithélial n'ont rien à voir avec les cellules granuleuses. Au contraire CLARA est persuadé que les cellules basi-granuleuses comme l'a vu CORDIER ont une origine commune avec celles des autres cellules épithéliales de l'intestin.

Ce n'est que par la suite que les cellules granuleuses se différencieraient des cellules fondamentales par la production de fines granulations qui s'accumuleraient dans les segments cellulaires inférieurs. En parfait accord avec CORDIER on doit souligner que l'histogénèse des cellules basi-granuleuses n'est pas un argument en faveur de leur nature endocrine comme le voudraient PARAT et MASSON, de même aussi il faut nier à la cellule basi-granuleuse toute origine conjonctive comme l'ont soutenu KULL et DIAS AMADO.

En résumé on peut dire que les cellules basi-granuleuses naissent et se développent aux dépens de l'épithélium intestinal lui-même et que pour cette simple raison il faut leur accorder une origine et une nature entodermique.

HISTOPHYSIOLOGIE DES CELLULES DE KULTSCHITZKY

Le problème de la signification physiologique des cellules basi-granuleuses n'est pas encore, semble-t-il, complètement résolu. Nous avons vu plus haut que des recherches morphologiques ont mis en évidence ce fait important entre tous, que les grains de ces cellules sont chromaffines. La chromaffinité constitue donc le caractère spécifique du système chromaffine dans le sens où l'entendait Kohn. Ceci posé, il vient facilement à l'idée que si une cellule ou un système cellulaire présente cette réaction microchimique, elle présentera vraisemblablement la même valeur fonctionnelle que les cellules de Kultschitzky.

Pour les cellules chromo-argentaïne, en particulier, il semble qu'il y ait un rapport entre ces dernières et les cellules de la médullo-surrénale car pour ces dernières aussi la réaction argentaïne est positive.

C'est pourquoi, il est nécessaire d'abord d'essayer de résoudre le problème en ce qui concerne les points de repère morphologiques pour démontrer que si, au point de vue histophysiologique il y a certains points communs entre les deux espèces de cellules chromaffines de la médullaire surrénale et celles de la muqueuse intestinale elles ont aussi au point de vue anatomique quelques ressemblances.

SCHMIDT avait noté que la répartition des « cellules jaunes » dans la muqueuse intestinale est peu favorable à la thèse qui en fait des éléments nerveux; mais qu'aussi leur structure diffère beaucoup de celle que KOHN a fixée pour les paraganglions.

CIACCIO avait émis l'idée que les cellules dont il s'agit sont des cellules chromaffines qui se sont adaptées par leur situation à l'élaboration de l'adrénaline.

KULL a voulu distinguer deux grands groupes de cellules dans le système chromaffine: les cellules de la médullaire surrénale et des paraganglions et les cellules chromaffines de l'intestin.

MASSON considère que les rapports entre la substance médullaire de la surrénale et les cellules argentaffines de l'intestin sont encore plus intimes. Dans le mode lui-même, suivant lequel les cellules olfactives sont rangées parmi les autres cellules de l'épithélium respiratoire des fosses nasales, les cellules entodermiques forment avec les cellules argentaffines un *neurentoderme*.

Ces rapports intimes avec le système nerveux s'établissent pour MASSON par le fait que dans certaines conditions anormales ces cellules en surnombre émigrent dans les nerfs du plexus péri-glandulaire et provoquent une hyperplasie de ce dernier.

Au cours de la neurogenèse qui suit l'émigration intranerveuse des cellules argentaffines, on peut assister à la différenciation de ces dernières en éléments d'apparence ganglionnaire où Schwannienne, alors que d'autres restent cylindriques où prennent une forme sphérique. Tous ces éléments et particulièrement ces derniers sont bourrés de grains réducteurs.

HAMPERL étudiant le problème de l'affinité entre ces diverses espèces de cellules remarque que le résultat positif

de la réaction chromaffine et de la réaction argentaffine ne démontre pas autre chose que l'existence dans ces cellules de substances réductrices. La chromaffinité représente la propriété essentielle, fondamentale, du système chromaffine mais ne saurait être spécifique, « elle est élective, mais non spécifique », telle est la formule.

La réaction argentaffine des cellules granuleuses correspond moins à la réaction argentique de l'adrénaline contenue dans les cellules médullaires de la surrénale, qu'aux réactions argentiques mises en œuvre pour mettre en évidence les pigments et les propigments.

Au point de vue chimique les différences morphologiques si nettes entre les cellules jaunes, cellules de la médulo-surrénale et pigments ne sont pas cependant si profondes parce que le pouvoir réducteur des cellules surrénales comme celui des pigments mélaniques se ramènent à un noyau aromatique commun, la pyrocatechine, qui serait l'agent réducteur.

Cependant ni la réaction chromaffine, ni la réaction argentaffine n'autorise à grouper les cellules médulo-surrénales chromaffines et les cellules basi-granuleuses en un système physiologique commun.

VERNE qui a découvert la chromaffinité des cellules de la glande salivaire postérieure des Céphalopodes estime que la chromaffinité correspond à la présence d'un noyau aromatique contenant deux fonctions OH en ortho et en para, ou une fonction OH et une fonction NH^2 dans les mêmes position.

D'ailleurs, les idées de CORDIER à ce point de vue diffèrent sensiblement de celles de VERNE; avec son collaborateur LISON, il a entrepris l'étude histochimique de la substance chromaffine de la cellule de Kultschitzky.

Ces deux auteurs se sont attachés à l'étude histo-chimique directe et ont essayé de préciser la nature phénolique des grains ils ont pratiqué des recherches sur du duodénum de Cobaye fixé au formol neutre à 10 % et débité en coupes après inclusion à la paraffine.

Pour CORDIER et LISON la preuve de l'existence d'une fonction phénolique est faite grâce à la diazo-réaction. Pour être positive cette réaction ne doit se déclencher qu'en milieu alcalin. C'est donc le groupe OH (phénol) et non le groupe NH^2 qui est responsable de cette réaction.

CORDIER et LISON comme d'ailleurs la plupart des auteurs estiment que le caractère essentiel de la cellule basi-granuleuse est sa chromo-argentaffectivité qui traduit, nous le savons, la présence de substances réductrices dans les cellules. Ce pouvoir réducteur se décèle par une coloration rouge brun, due à l'action du bichromate de potasse sur les différents groupements OH.

CORDIER et LISON concluent de l'étude de la diazo-réaction à l'attribution à la substance argentaffectine d'un groupement aromatique porteur d'un OH au moins ne contenant pas de NH^2 libre mais offrant seulement une position ortho libre par rapport à l'hydroxyle.

CORDIER dit qu'au point de vue chimique la réaction argentaffectine est évidemment moins caractéristique que la réaction chromaffectine parce qu'elle ne représente qu'un pouvoir réducteur. C'est ainsi, par exemple, que l'on met en évidence les grains de leucocytes éosinophiles intra et extra-épithéliaux par la méthode de la réaction argentaffectine. La réduction de l'oxyde d'argent ammoniacal par les grains des cellules basi-granuleuses ne réussit qu'après une fixation préalable, tandis que dans la substance médullaire des capsules surrénales la réaction argentaffectine ne réussit jamais sur un matériel auparavant fixé, parce que probable-

ment le corps réducteur se dissocie ou se dissout dans le liquide fixateur.

De ces faits on peut conclure avec CLARA que « la substance réductrice qui existe dans les cellules basi-granuleuses est plus stable que l'adrénaline ». Elle ne se dissocie pas dans le liquide fixateur; au contraire après fixation dans le formol, les grains des cellules basi-granuleuses ne sont plus solubles dans un alcool fort ou dans l'acide trichloracétique tandis que les grains à l'état frais ainsi que nous l'avons dit plus haut s'y dissolvent.

D'autre part, l'étude du matériel frais et non fixé démontre que les grains préexistent et que par suite, ils ne sauraient être le produit d'une coagulation ou d'une précipitation.

Il semble que le passage dans le formol rende les grains insolubles sans, pour cela, leur faire perdre leur pouvoir réducteur. En vertu de cette propriété chimique, CORDIER proposa d'appeler les cellules basi-granuleuses « cellules chromo-argentaflines ». En résumé, on peut dire que les grains possèdent une propriété réductrice dévolue selon toute probabilité à un noyau aromatique du genre de la pyrocatechine.

Ni la chromaflinité, ni l'argentaflinité ne sont spécifiques d'une espèce cellulaire. Ces réactions microchimiques indiquent seulement l'existence d'une substance réductrice dans l'une comme dans l'autre espèce de cellules; il est évident que les études morphologiques et microchimiques sont insuffisantes à elles seules pour résoudre le problème de la signification physiologique d'une espèce cellulaire déterminée. C'est pour cela que plusieurs auteurs ont entrepris des recherches expérimentales pour étudier le comportement physiologique des cellules de Kultschitzky.

KULTSCHITZKY avait en son temps affirmé que chez le Chien le nombre des cellules basi-granuleuses varie suivant l'état fonctionnel de l'intestin.

CIACCIO au sujet des rapports des cellules basi-granuleuses avec la nutrition affirme qu'elles sont visibles aussi bien au cours de la digestion qu'après un jeûne de 48 heures; il a même pu les mettre en évidence chez un Loir en sommeil hivernal. « Il paraît, dit-il, qu'il existe des différences suivant que le matériel provient d'un animal sacrifié au cours d'un jeûne ou en pleine digestion. En fait, chez les premiers les cellules présentent un aspect plus régulier et les grains chromaffines se retrouvent dans presque tous les éléments, tandis que chez les seconds il y a prédominance des éléments spécifiques avec les grains non chromaffines dans la région proximale de la cellule ».

CORDIER n'a jamais constaté de différence bien nette dans les variations numériques des cellules basi-granuleuses en fonction de l'absorption intestinale. Au cours des différents stades fonctionnels la muqueuse intestinale de certains animaux présente toujours des cellules basi-granuleuses constantes dans leur aspect et dans leur nombre. Aussi CORDIER a-t-il signalé l'existence des cellules basi-granuleuses chez les animaux qui se livrent au sommeil hivernal et, qui, par suite, sont soumis à un jeûne prolongé; de plus, cet auteur attire l'attention sur le fait, que chez la Souris et le Rat blanc les cellules basi-granuleuses sont très rares tandis que chez d'autres rongeurs ces éléments sont très nombreux.

Ayant contrôlé leur régime alimentaire CORDIER a trouvé que le nombre des cellules basi-granuleuses diminue quand l'alimentation tend à ne se borner qu'à des graines.

Inversement avec une alimentation fruitée ou carnée les

cellules basi-granuleuses augmentent de nombre et cette règle semble devoir s'appliquer à beaucoup d'espèces animales.

Pour citer encore d'autres exemples, nous dirons que le Poulet et le Pigeon sont moins riches en cellules basi-granuleuses que le Hibou. De même ces éléments sont très abondants chez le Chien qui est carnivore et chez le Porc qui est omnivore.

Pour se rendre compte des rapports qui existent entre la présence des cellules basi-granuleuses et le genre d'alimentation, CORDIER a soumis des Souris blanches à un régime composé exclusivement de grains d'orge et de viande et cela alternativement. Dans les deux cas l'auteur a observé, au cours d'expériences ayant duré de sept à dix semaines, que les cellules basi-granuleuses sont devenues beaucoup plus nombreuses et que même leur pôle apical contenait des granulations. Sans conclure hâtivement, CORDIER veut attirer l'attention sur cette curieuse coïncidence: présence de cellules basi-granuleuses et qualité de l'alimentation.

CLARA estime que les résultats de CORDIER sont en harmonie avec ceux de TANG d'après lequel il y aurait entre les cellules basi-granuleuses et les cellules de Paneth un rapport inversement proportionnel.

L'accord est complet chez les carnivores où on n'a pu réussir à prouver l'existence des cellules de Paneth. En confrontant les opinions opposées on est obligé de constater la parfaite harmonie de vues entre CORDIER et TANG. Cet accord permet de croire qu'il existe des rapports numériques entre les cellules de Kultschitzky et les cellules de Paneth.

Une autre série d'expériences entreprises par CORDIER a démontré que chez certains animaux vingt minutes après une injection de pilocarpine le nombre des cellules

basi-granuleuses n'est pas sensiblement modifié. Beaucoup de cellules ont perdu les grains qu'elles possédaient dans leur portion apicale. Aussi les cellules semblent-elles avoir été décapitées. De leur côté, les cellules glandulaires exocrines pancréatiques ne montrent plus, à ce moment, des grains à leur pôle apical. Chez les animaux sacrifiés 50 minutes après l'injection l'examen histologique montre que le nombre des cellules basi-granuleuses a diminué et que la plus grande partie des cellules qui demeurent contiennent uniquement des grains basaux, leurs grains apicaux ayant complètement disparu. Dans le reste de la cellule on ne constate qu'une raréfaction des grains persistants.

90 minutes après l'injection, le nombre des cellules a augmenté, les grains se sont reconstitués et les cellules ont repris leur aspect normal.

Ces expériences démontrent que, sous l'action de la pilocarpine, la cellule basi-granuleuse perd ses granulations et que cette élimination prédomine au pôle apical, démontrant ainsi la polarité exocrine de la cellule. CORDIER n'a jamais pu trouver de cellules avec des grains exclusivement localisés à leur base; pour lui, c'est la preuve que l'expulsion brutale apicale des grains que l'on observe sous l'action de la pilocarpine ne correspond pas exactement au mécanisme physiologique de la cellule, mais elle constitue comme une brutalité expérimentale.

Chez les animaux normaux qui possèdent des cellules basi-granuleuses, l'expérience montre que l'élimination des grains se produit très probablement d'abord par une raréfaction uniforme pour aboutir à une disparition totale.

HAMPERL, dans ses expériences, a obtenu des résultats semblables, mais n'a pas osé dire que les cellules décapitées représentent réellement des cellules privées de grains;

il semble que les scrupules de HAMPERL ne soient pas justifiés, car CORDIER a examiné aussi le comportement des grains dans les cellules de Paneth, dans les cellules glandulaires du pancréas où il a constaté des résultats semblables. Cet auteur attire l'attention sur des observations qui montrent un synchronisme physiologique dans la cellule glandulaire de l'intestin et du pancréas. Ces faits corroborent l'opinion émise par PARAT qui assure que dans les embryons humains d'âge différent, les premières cellules de Paneth apparaissent dans l'intestin au moment précis où les cellules hépatiques et pancréatiques commencent à fonctionner. De même les îlots de Langerhans fonctionnent dès que le foie commence à accumuler du glycogène. CORDIER estime que tout ceci prouve qu'entre la sécrétion du foie, du pancréas et de l'intestin il existe des rapports physiologiques.

CLARA a écrit que la cellule basi-granuleuse est une cellule épithéliale exocrine. Pour compléter sa description, il rappelle que quelques auteurs tels que KULTSCHITZKY, KÜLL et DIAS AMADO admettent une origine conjonctive de la cellule basi-granuleuse.

Cependant, la majeure partie des auteurs est d'accord pour leur attribuer une origine épithéliale et une fonction sécrétoire; mais, même chez ces auteurs, l'accord est loin d'être fait car les uns penchent vers une fonction glandulaire endocrine, les autres vers une fonction glandulaire exocrine. Les auteurs qui considèrent la cellule basi-granuleuse comme une cellule glandulaire endocrine croient invoquer un argument décisif en faisant appel aux rapports intimes de ces éléments avec les capillaires où d'après eux se jetterait le produit de sécrétion, en l'espèce la secrétine.

Déjà, dans son premier travail, CLARA a mis en relief que les rapports intimes de l'épithélium intestinal avec les

capillaires sanguins et les lymphatiques existent sans conteste. Malheureusement, c'est là un caractère général qui n'est pas l'apanage de la cellule granuleuse. On ne doit pas oublier que cette dernière est richement vascularisée et directement en contact avec un plexus nerveux. Partageant l'idée de BERGER, sur l'existence des cellules glandulaires sympathicotropes qui déversent leurs produits de sécrétion non pas dans le sang ou dans la lymphe, mais directement dans les nerfs, MASSON croit devoir faire rentrer la cellule basi-granuleuse dans le groupe glandulaire « neurocrine »; pour lui, il existe des rapports très étroits entre les cellules basi-granuleuses et les nerfs. Un autre argument en faveur de la nature endocrine des éléments étudiés serait pour certains la localisation strictement basale des grains. Mais cet argument lui aussi est inconsistant, car l'étude morphologique des espèces animales les plus diverses a montré qu'on peut toujours mettre en évidence des grains dans la région sus-nucléaire de la cellule.

CORDIER dit que la présence de grains au pôle basal est constante, car il est probable que la zone infra-nucléaire est leur lieu d'élaboration.

CLARA, chez l'Homme, a constaté que les granulations sont situées le plus souvent au pôle basal. Mais on en rencontre aussi dont les grains se trouvent au-dessus du noyau.

En faveur d'une fonction exocrine des cellules basi-granuleuses on peut invoquer les faits suivants:

En premier lieu, il faut signaler que les cellules basi-granuleuses de tous les animaux étudiés atteignent régulièrement la surface libre de l'épithélium. CORDIER tire un autre argument dans la situation apicale de l'appareil de Golgi. Ceci est en harmonie avec les résultats de l'expérimentation qui prouveraient que la cellule basi-granuleuse

déverse son produit de sécrétion dans la lumière intestinale

COWDRY, se basant sur ses recherches au sujet des cellules thyroïdiennes, conclue en considérant la position de l'appareil de Golgi comme un argument en faveur de la polarité fonctionnelle de ces éléments.

Avant COWDRY, le problème avait été abordé et largement étudié par CAJAL qui avait déjà signalé que l'appareil de Golgi des cellules épithéliales de l'intestin est orienté vers la lumière intestinale. CORTI a étudié spécialement le comportement de l'appareil de Golgi dans l'épithélium intestinal; il dit entre autre « il est sus-nucléaire et situé vers la lumière intestinale... l'appareil est toujours décélé dans les cellules fondamentales des glandes de Lieberkühn... Nous avons toujours trouvé l'appareil réticulaire interne typiquement sus-nucléaire dans les cellules de l'épithélium des villosités ».

En tenant compte des dires de CORTI et en se basant sur la situation apicale de l'appareil réticulaire interne de Golgi dans les cellules basi-granuleuses, on peut établir que dans ces éléments la région la plus active ou la plus élevée en potentialités fonctionnelles est représentée par le segment sus-nucléaire. Cette hypothèse est fortement étayée par les recherches expérimentales de CORDIER d'où il appert clairement que sous l'action de la pilocarpine, seuls, les grains sus-nucléaires diminuent tandis que le segment basal demeure ou paraît demeuré inchangé. D'autre part, ces observations expérimentales concordent très bien avec des observations faites par CLARA sur les cellules basi-granuleuses. Pour cet auteur, les grains se fluidifieraient, se transformant en une substance plus ou moins liquide incorporée au cytoplasme. Il admet d'ailleurs que les phases de ce phénomène sont difficiles à saisir sur le vivant

et à contrôler directement; mais presque dans toutes les cellules basi-granuleuses, même au niveau de celles qui ne possèdent pas de grains apicaux, on peut constater que la portion du cytoplasme la plus superficielle est claire. Pour CLARA, ce ne serait pas une hérésie que de considérer cet aspect clair du cytoplasme apical des éléments comme en rapport avec une fluidification des grains ou en quelque façon avec leur transformation en produits définitifs de la sécrétion.

Si l'on abonde dans le sens de CLARA, on admet que les cellules basi-granuleuses possèdent un cycle de sécrétion. le produit de sécrétion constitué par les grains très fins s'accumulerait dans la partie basale de la cellule et par suite de l'augmentation de la quantité du produit de sécrétion, ce dernier envahirait la région sus-nucléaire de la cellule au cours de la période d'élimination du produit élaboré.

Pour ajouter quelques arguments à la conception de HAMPERL et de CORDIER sur la nature exocrine de la cellule basi-granuleuse, nous avons entrepris chez le cobaye un certain nombre d'expériences et avons particulièrement étudié l'action d'injections répétées d'adrénaline et de pilocarpine. Ces divers corps furent injectés sous forme de solution isotonique. La quantité de pilocarpine et d'adrénaline employée (2 injections en 24 heures) fut de 1/4 de mmgr.

Des injections de pilocarpine nous ayant permis de vérifier les résultats acquis déjà par CORDIER, nous insisterons peu à leur sujet si ce n'est pour faire remarquer que l'action répétée de doses minimales de cet alcaloïde provoque au niveau des cellules de Kultschitzky une fonte complète du matériel granuleux chromo-argentaffine d'où une vacuolisation intense de ces éléments, ces réactions chromaffines et argentaffines étant toujours négatives à leur niveau.

Cet aspect morphologique montre donc qu'au cours d'un processus d'hypersécrétion provoqué il y a élimination totale par fluidification du matériel granuleux précédemment élaboré et que de plus cette sécrétion est dirigée vers la lumière intestinale, donc exocrine, puisque le pôle apical des cellules chromo-argentaffines ne forme qu'une immense

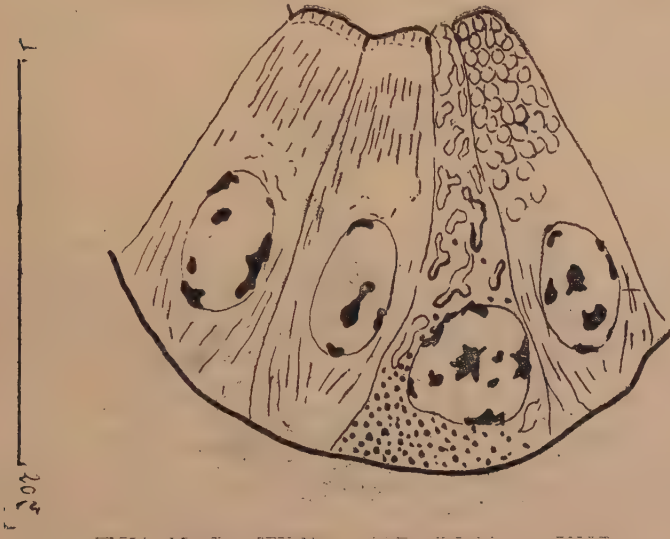


FIG. 2. — 1/3 inférieur d'une glande de Lieberkühn du duodénum de Cobaye. Cellule basigranuleuse à aspect vacuolaire et ce stock granuleux réduit après injection d'un quart de milligramme de chlorhydrate de pilocarpine.

vacuole claire qui tranche nettement sur le fond granuleux des éléments fondamentaux environnants (Fig. 2).

C'est la nature chimique particulière des grains chromo-argentaffines bien élucidée par les travaux de CORDIER puis de LISON qui nous a donné l'idée de rechercher l'action sur le matériel granuleux intra-cytoplasmique de composés à

formules simples, comme les ortho-diphénols. Les ortho-diphénols, et en particulier l'adrénaline, sont des corps réducteurs donnant toutes les réactions histochimiques des grains chromo-argentaffines.

Après injections d'une faible quantité d'adrénaline, l'examen des cellules de Kultschitzky montre l'existence au niveau de leur pôle apical de nombreux grains de petite taille (Fig. 3) colorables en noir par l'hématoxyline, rédui-



FIG. 3. — 1/3 inférieur d'une glande de Lieberkühn du duodénum de Cobaye. Cellule chromoargentaffine bourrée de granulations spécifiques après injection d'un quart de milligramme d'adrénaline.

sant en jaune les sels de chrome, en noir les sels d'argent, et donnant par copulation avec un sel de diazonium une coloration jaune verdâtre, donc une azo-réaction positive. Ces grains de même nature et de propriétés chimiques identiques aux granulations basales proviendraient d'une

accumulation intra-cytoplasmique élective de l'adrénaline injectée et prouveraient par la fonction pexique de ces éléments pour des substances identiques ou analogues à leur produit de sécrétion. De plus, le nombre des éléments qui normalement est de 1 ou 2 par glande, semble être augmenté.

Une injection de pilocarpine consécutive à plusieurs injections d'adrénaline montre, 20 à 40 minutes après, une fluidification apicale de ces grains d'où un aspect clair de la région sus-nucléaire de ces éléments, ce qui permet de conclure à leur polarité sécrétoire exocrine.

Enfin, des injections d'atropine (sulfate) ne paraîssaient produire aucune manifestation morphologiquement visible au niveau des cellules basi-granuleuses; seul, leur contenu paraît être plus chromophile et semble posséder un aspect grossièrement laqué, les grains se fluidifieraient et viendraient finalement se déverser dans la lumière intestinale.

D'autre part, on ne peut négliger le fait que l'aspect de la cellule basi-granuleuse varie peu dans l'intestin lui-même.

Il faut se souvenir aussi que le nombre de cellules basi-granuleuses contenant des grains varie non pas tant en fonction de l'espèce animale choisie que du moment considéré de la digestion. Que non seulement grâce à une alimentation déterminée, on peut augmenter le nombre des cellules basi-granuleuses et aussi faire varier leur aspect.

En résumé, on peut affirmer que la constance des grains basaux semble indiquer que le lieu d'élaboration des granulations spécifiques est la région infra-nucléaire, que de cette zone les grains émigrent au pôle apical pour être déversés dans la lumière intestinale. Dans cette lumière intes-

tinale, le comportement du produit de sécrétion est inconnu. La réaction des grains semble indiquer que cette sécrétion est une substance de composition chimique relativement simple; déversée dans la lumière intestinale, elle contribuerait au catabolisme des substances alimentaires grâce peut-être à son pouvoir réducteur

HISTOPATHOLOGIE

Nous voudrions ici mettre en évidence les résultats des observations de MASSON au sujet des rapports possibles entre les cellules basi-granuleuses et la formation de certaines tumeurs de l'intestin en général, et en particulier de l'appendice.

Ayant examiné des appendices à l'état d'inflammation chronique et en voie d'oblitération MASSON a émis une hypothèse au sujet de la signification de la cellule argentaffine.

D'après lui, les cellules basi-granuleuses constitueraient, par leur ensemble, un système nerveux autonome et possèderaient tout à la fois une fonction nerveuse et une fonction glandulaire.

Sous l'influence d'une excitation, au cours d'une inflammation chronique du fond des glandes de Lieberkühn surgiraient des petits bourgeons de cellules qui pénétreraient dans le tissu conjonctif du chorion et qui se mettraient en contact avec les nerfs du plexus sous-muqueux.

Les cellules argentaffines incluses dans ces bourgeons cellulaires, au contact des nerfs, présenteraient l'aspect si caractéristique des cellules nerveuses.

D'après l'observation pratiquée sur des tissus pathologiques, MASSON considère que les ganglions des plexus péri-glandulaires ne renferment pas, comme on l'affirme

communément, des cellules ganglionnaires vraies, mais des cellules argentaffines contenues dans la muqueuse elle-même.

Ainsi, MASSON admet et conclut qu'on ne saurait mieux démontrer la continuité génétique entre les cellules argentaffines et les neuromes du plexus de Meissner.

Les cellules argentaffines pourraient perdre leurs fonctions nerveuses et conserver seulement leurs fonctions glandulaires endocrines et constituer ainsi ce que MASSON appelle alors les « tumeurs endocrines ».

Nous avons discuté les idées de MASSON au cours des chapitres précédents.

Ces tumeurs ne sont pas autre chose sans doute que les tumeurs décrites dans l'appendice sous le nom de carcinomes ou de tumeurs carcinoïdes par OBERNDORFER, de sarcomes à cellules rondes par WARREN, ou encore petit carcinome par LUBARSCH.

CONCLUSIONS

Les cellules basi-granuleuses de CLARA, plus connues sous le nom de cellules chromo-argentaïfines de Kultschitzky, sont des éléments constants de la muqueuse intestinale des Vertébrés supérieurs (Mammifères et Oiseaux).

Chez le Cobaye, où nous les avons particulièrement étudiées, elles se présentent d'une façon générale comme des éléments cunéiformes d'assez grande taille inclus entre les cellules fondamentales du tiers inférieur des glandes de Lieberkühn. Après les trichromes usuels comme le Prenant, ces éléments tranchent, sur le fond particulièrement peu coloré des éléments fondamentaux, par la présence, à leur pôle basal fortement élargi, de très nombreuses et fines granulations qui prennent électivement l'hématoxyline.

Ces grains entourent un noyau de forme presque triangulaire à chromatine croûteuse, dense, sans nucléole plasmatique, ce qui permet de le différencier nettement des noyaux clairs des éléments fondamentaux environnants qui, eux, sont du type intestinal.

Au pôle apical, effilé en virgule, de ces cellules basi-granuleuses il existe bien de rares et fines granulations, mais comme il y a prédominance de vacuoles, cette portion de l'élément paraît claire.

Leur chondriome, très faiblement représenté, se trouve au pôle basal, il consiste en quelques rares (2 ou 3) chondriomites qui paraissent s'effiloche en fines mitochondries péri et sus-nucléaires

Leur appareil de Golgi apical sus-nucléaire est du type glandulaire; c'est un réseau lâche, formé de 3 ou 4 filaments argentophiles plus ou moins variqueux et anastomosés.

Les grains basaux denses arrondis et de petite taille possèdent des propriétés tinctoriales et histochimiques spéciales. Ils se teignent électivement par les colorants basiques (hématoxyline) et présentent deux réactions particulières: ils fixent énergiquement les sels de chrome, ils sont donc chromaffines; ils fixent aussi, soit sur le vivant soit après fixation formolée, le nitrate d'argent ammoniacal, ils sont donc argentaffines, ce qui les différencie des grains de la médullo-surrénale qui sont bien chromaffines mais ne fixent pas les sels d'argent après fixation.

Chromaffinité et argentaffinité sont deux critères nets de l'existence d'un très grand pouvoir réducteur au niveau de ces grains. Ce pouvoir réducteur, le fait que ces granulations donnent les réactions histochimiques spéciales de CORDIER et LISON (azo-réaction et argentaffinité) caractéristique des polyphénols, permet de les assimiler en particulier aux orthodiphénols du groupe de la pyrocatechine, donc homologues de l'adrénaline.

Avec CLARA, HAMPERL, CORDIER et LISON, nous pensons que les cellules basi-granuleuses sont de véritables petites glandes unicellulaires exocrines, étant donné la polarité nette de leur chondriome et de leur appareil de Golgi. De plus, leur mode d'excrétion se complique d'une fluidification et homogénéisation de la substance granuleuse basale au sein du cytoplasme apical, ce qui explique l'état vacuolaire de cette région.

Enfin, dans une série d'expériences nous avons constaté — et cela nous permet, une fois de plus, d'affirmer la valeur de la glande exocrine de ces éléments — que des injections

répétées de pilocarpine provoquaient une hypersécrétion active caractérisée par la fonte totale du matériel granuleux basal et l'hypertrophie des vacuoles apicales; tandis que des injections d'un orthodiphénol comme l'adrénaline permettaient d'augmenter d'une façon appréciable le stock granuleux chromo-argentaffine et le nombre des éléments, démontrant aussi la fixation élective de ces composés à leur niveau.

Les cellules chromo-argentaffines peuvent donner lieu aussi à des tumeurs diverses.

BIBLIOGRAPHIE

Pour les références bibliographiques des auteurs cités dans ce mémoire se rapporter aux travaux fondamentaux suivants:

- CIACCIO (C.). — Sopra speciali cellule granulose della mucosa intestinale. *Arch. ital. di Anat. e. d. Embryol.*, vi, 482, 1907.
- CLARA (M.). — La cellule basigranulose. Un contributo alla conoscenza della composizione dell' epitelio intestinale nei Vertebrati superiori (Uccelli e Mammiferi). *Arch. ital. di Anat. e. d. Embryol.*, xxv, 1, 1928.
- CORDIER (R.). — A propos des cellules argentaffines de l'intestin. *C. R. Ass. des Anat.* 16^e Réunion Paris, 61, 1921.
- Contribution à l'étude de la cellule de Ciaccio-Masson et de la cellule de Paneth. *C. R. Soc. biol.*, LXXXVIII, 1227, 1923.
- A propos de la signification physiologique de la cellule argentaffine. *C. R. Soc. biol.*, xciii, 65, 1925.
- Recherches morphologiques expérimentales sur la cellule chromoargentaffine. *Arch. de Biol.*, xxxvi, 1926.
- L'argentaffinité en histologie. *Bull. Hist. Appl.*, iv, 161, 1927.
- CORDIER (R.) et LISON (L.) — Etude chimique de la substance chromoargentaffine de la cellule de Kultschitzky. *Bull. Hist. Appl.*, vii, 140, 1930.
- KULTSCHITZKY (N.). — Zür Frage über den Bau des Darmkanals. *Arch. f. Mikrosk. Anat.*, XLIX, 7, 1897.
- LISON (L.). — Recherches histochimiques sur les phénols et leurs dérivés. *Arch. Belge de Biol.*, xli, 1931.
- MACKLIN (C. C.) AND MACKLIN (M. T.). — The intestinal epithelium (V. Basal granular cells). *Special Cytology*, I, 185, P. B. Hoeber Inc., New-York, 1928.
- MASSON (P.). — La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. *C. R. Acad. des Sc.*, CLVIII, 59, 1914.
- La neurogenèse dans la muqueuse de l'appendice pathologique. Rôle des cellules argentaffines dans ce phénomène. *C. R. Ass. des Anat.* 17^e Réunion Gand, 217, 1922.

- MASSON (P.) et BERGER (L.). — Sur un nouveau mode de sécrétion interne: la neuronocrinie. *C. R. Acad. des Sc.*, CLXXVI, 1748, 1923.
- NICOLAS (A.). — Recherches sur l'épithélium de l'intestin grêle. *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.*, VIII, 7, 1891.
- PARAT (M.). — Contribution à l'histophysiologie des organes digestifs chez l'embryon. L'apparition corrélative de la cellule de Kultschitzky et de la sécrétine chez l'embryon. *C. R. Soc. Biol.*, xc, 1023, 1924.
- TURCHINI (J.). — A propos de l'appareil de Golgi des glandes sous-maxillaires. *Bull. Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, x, 600, 1929.
- TURCHINI (J.), BROUSSY (J.) et JOURDAN (A. E.). — Au sujet des cellules entéro-chromo-argentaffines de Nicolas-Kultschitzky-Masson du duodénum du Cobaye. *Arch. Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, xv, 1934.
- VERNE (J.). — La réaction chromaffine en histologie et sa signification. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, v, 1923.

TABLE DES MATIERES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
HISTORIQUE	10
MATÉRIEL ET TECHNIQUES	16
DESCRIPTION MORPHOLOGIQUE	19
HISTOGENÈSE	30
HISTOPHYSIOLOGIE	33
HISTOPATHOLOGIE	49
CONCLUSIONS	52
BIBLIOGRAPHIE	55

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre:

« Contribution à l'étude
des cellules de Kultschitzky »

par M. Alfred JOURDAN

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 20 février 1934.

Le Professeur,
TURCHINI.

Vu :

Montpellier, le 21 février 1934.

Le Doyen,
EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer:

Montpellier, le 22 février 1934.

Le Recteur,
TAILLIART.

